

(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

(11) N° de publication :
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

2 766 716

(21) N° d'enregistrement national :

97 10102

(51) Int Cl⁶ : A 61 L 31/00, A 61 L 27/00, A 61 F 2/02

(12)

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

(22) Date de dépôt : 01.08.97.

(30) Priorité :

(43) Date de mise à la disposition du public de la demande : 05.02.99 Bulletin 99/05.

(56) Liste des documents cités dans le rapport de recherche préliminaire : Se reporter à la fin du présent fascicule

(60) Références à d'autres documents nationaux apparentés :

(71) Demandeur(s) : COGENT SARL SOCIETE A RESPONSABILITE LIMITEE — FR.

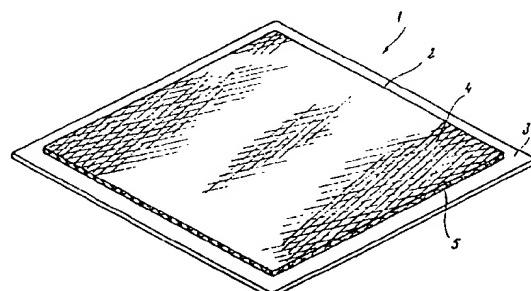
(72) Inventeur(s) : ORY FRANCOIS REGIS et THERIN MICHEL.

(73) Titulaire(s) :

(74) Mandataire(s) : GERMAIN ET MAUREAU.

(54) PROTHESE COMPOSITE POUR LA PREVENTION DES ADHERENCES POST-CHIRURGICALES ET SON PROCEDE D'OBTENTION.

(57) L'invention concerne une prothèse composite, comprenant un tissu prothétique associé à au moins un film résorbable in vivo, caractérisée en ce que, en combinaison:
- le film est un dérivé de polysaccharide formant un hydrogel insoluble en milieu aqueux;
- et le tissu prothétique présente une structure tridimensionnelle, notamment ajourée.



FR 2 766 716 - A1



La présente invention concerne une prothèse composite pour la prévention des adhérences post-chirurgicales, dans le domaine de la chirurgie viscérale, pariétale ou neurologique. L'invention sera plus particulièrement décrite par rapport à une prothèse composite destinée à une utilisation en chirurgie pariétale, dans la réparation des éventrations, ou hernies.

Les adhérences post-chirurgicales comprennent toutes les liaisons fibreuses non anatomiques, induites fortuitement par un acte chirurgical lors du processus normal de cicatrisation. Elles peuvent survenir dans toutes les disciplines chirurgicales quel que soit le geste considéré. Elles sont généralement d'autant plus sévères que le traumatisme chirurgical est important et que les tissus assurant normalement les plans de clivage (tissu conjonctif interstitiel, les synoviales, les gaines tendineuses, séreuses péritonéale et pleurale...) ont été touchés. Tout traumatisme chirurgical tissulaire est suivi d'une cascade d'évènements physiologiques dont les principaux temps peuvent être simplifiés comme suit :

- temps zéro (t_0) : traumatisme chirurgical, effraction capillaire ;
- temps zéro plus quelques minutes : coagulation, formation du réseau fibrineux, libération des facteurs chimiotactiques ;
- temps zéro (t_0) plus 12 à 48 heures : afflux leucocytaire à dominante polynucléaire ;
- temps zéro (t_0) plus 24 heures à 5 jours : afflux leucocytaire à dominante macrophagique ;
- temps zéro (t_0) plus 4 à 8 jours : afflux fibroblastique ;
- temps zéro (t_0) plus 5 à 14 jours : différenciation conjonctive de la réaction cicatricielle ;

- temps zéro (t0) plus 15 à 180 jours : remodelage cicatririel.

Même si les mécanismes exacts sont pour certains encore inconnus, notamment en ce qui concerne le déterminisme de l'intensité de la réaction, il apparaît donc que les premiers jours sont déterminants puisqu'ils conditionnent l'afflux fibroblastique responsable de la formation d'adhérences.

De ce fait, de telles adhérences post-chirurgicales peuvent provoquer des syndromes pouvant se classer principalement en douleurs chroniques, syndromes occlusifs, et infertilité féminine. Par ailleurs, elles augmentent très sensiblement les risques de fausses routes lors d'une réintervention, (effraction myocardique ou intestinale lors de la thoracotomie ou laparotomie itérative), tout en prolongeant les temps opératoires, la dissection préalable pouvant être dans de tels cas très fastidieuse.

Une solution à ce problème consiste en l'interposition d'une barrière physique entre les structures que l'on souhaite ne pas voir adhérer. L'effet barrière recherché pose toutefois le problème du pouvoir adhésiogène intrinsèque de cette barrière. En effet, si la barrière est constituée d'un matériau non résorbable, elle peut être à l'origine elle-même d'adhérences au cours du temps ; et si elle est résorbable, sa résorption doit être suffisamment peu inflammatoire pour ne pas engendrer elle-même des adhérences.

Plusieurs propriétés sont donc nécessaires pour qu'un matériau puisse prétendre réduire le risque d'adhérences, à savoir, entre autres :

- le matériau doit être sensiblement lisse et non poreux de façon à ne pas offrir d'espace à une recolonisation cellulaire ;

- la surface du matériau doit limiter l'adhésion cellulaire primitive.

Toutefois, et notamment dans la chirurgie viscérale et pariétale, la barrière doit également présenter une certaine résistance mécanique lui permettant de remplir sa fonction en tant qu'élément de reconstruction chirurgicale. De manière générale, les tissus prothétiques connus notamment dans le traitement des insuffisances pariétales, par exemple hernies et éventrations, apportent un complément de résistance mécanique à la reconstruction chirurgicale. De tels tissus sont d'autant plus efficaces et leur tolérance locale d'autant meilleure que leur intégration tissulaire est intime et précoce. Pour cette raison les tissus prothétiques connus les plus performants dans ces indications sont généralement très poreux, et conçus de façon à être intégrés dans le corps le plus rapidement possible. C'est ainsi que lors du contact avec les viscères par exemple, ces tissus sont adhésiogènes, ce qui limite leur utilisation aux sites dits pré- ou rétropéritonéaux. Or, dans un certain nombre de cas, et plus particulièrement lors d'éventrations multirécidivées, l'implantation en site prépéritonéal strict est difficile, voire impossible du fait de l'existence d'un déficit en séreuse étendu.

Un besoin s'est donc fait ressentir de disposer d'un produit permettant de résoudre le problème de prévention des adhérences post-chirurgicales, tout en offrant un renfort prothétique soumis à la recolonisation cellulaire et intégration tissulaire, et pouvant servir, par exemple, à traiter une éventration avec perte péritonéale importante, ou encore des petites éventrations par laparoscopie, et des hernies.

La demande de brevet WO-A-96/08277 décrit l'utilisation d'un gel de collagène pour la fabrication

d'une membrane collagénique, cette dernière étant associée à un treillis synthétique résorbable ou non. La prothèse composite ainsi constituée trouve application dans le traitement des éventrations et des hernies, et évite, 5 selon les inventeurs, des adhérences postopératoires, car la membrane collagénique constitue une zone de clivage permettant la libération des éventuelles adhérences post-opératoires précoces qui peuvent se former. Bien que les inventeurs spécifient que la résorption de la membrane 10 collagénique est relativement rapide, il ressort des expériences menées sur des porcs, et décrites dans la demande, que la membrane collagénique peut dans certains cas ne pas être résorbée cinq semaines après l'intervention chirurgicale.

15 Toute résorption de matériel étant plus ou moins pro-inflammatoire, la persistance au delà du huitième jour d'un matériau résorbable va induire un retard de disparition des cellules inflammatoires sur le site. Cette présence maintenue de cellules inflammatoires 20 (essentiellement macrophagiques) actives va déclencher une cascade d'activation conduisant à la stimulation des fibroblastes eux-mêmes responsables de la formation directe des adhérences. Alors que les cellules mésothéliales, qui sont responsables du recouvrement 25 péritonéal, sont connues pour leur faculté de régénération rapide (apparition dès le cinquième ou sixième jour), il peut être contraire aux principes de la prévention des adhérences, de maintenir le matériau sur lequel repose l'effet barrière au-delà des huit à dix jours post- 30 opératoires.

Ainsi, l'utilisation de la membrane collagénique associée au treillis synthétique telle que décrite dans la demande de brevet précitée peut être responsable d'adhérences initiales du fait de sa résorption 35 relativement lente, et ne convient donc pas complètement

pour résoudre le problème de prévention des adhérences post-chirurgicales, tout en offrant un renfort prothétique soumis à la recolonisation cellulaire et intégration tissulaire. Par ailleurs, sa résorption relativement lente s'oppose dans certains cas à une recolonisation efficace et précoce du treillis synthétique, celui-ci étant masqué par la membrane collagénique au moment où il doit être intégré, c'est-à-dire dans les deux premières semaines.

En d'autres termes, la prothèse composite selon le document WO-A-96/08277 doit être améliorée, en particulier quant à son temps de résorption.

Par conséquent, un objet de la présente invention est de proposer une prothèse composite, comprenant un tissu prothétique associé à au moins un film résorbable in vivo, la prothèse étant plus particulièrement caractérisée en ce que, en combinaison, :

- le film est constitué par au moins un dérivé de polysaccharide formant un hydrogel insoluble en milieu aqueux ;
- et le tissu prothétique présente une structure ajourée tridimensionnelle, notamment ajourée.

Préférentiellement, mais de manière non exclusive, le tissu prothétique comprend deux faces poreuses opposées, séparées l'une de l'autre par l'épaisseur dudit tissu, mais reliées l'une à l'autre par des fils de liaison.

Par exemple, l'armure du tissu prothétique détermine dans l'épaisseur de ce dernier, une multiplicité d'alvéoles ou canaux transversaux, sensiblement parallèles les uns aux autres, débouchant de part et d'autre dudit tissu sur les deux faces poreuses respectivement, et dont la section interne est substantiellement exempte de tout fil de liaison. Il s'agit donc d'un tissu prothétique souple ayant une structure en "nid d'abeille".

Par dérivé de polysaccharide, on entend aussi bien le polysaccharide considéré à l'état pur, que ce dernier modifié chimiquement, ou mélangé à d'autres produits ou adjuvants biocompatibles.

5 Un autre objet de la présente invention est un procédé de fabrication d'une prothèse composite selon la définition précédente, comprenant au moins les étapes consistant à :

- déposer une première couche d'un dérivé de 10 polysaccharide ;
- déposer une deuxième couche d'un dérivé de polysaccharide sur la première couche après gélification de celle-ci ;
- appliquer un tissu prothétique tel que défini 15 précédemment sur la deuxième couche, avant gélification de celle-ci ; et
- sécher le film de dérivé de polysaccharide, ce qui provoque l'ancrage du tissu prothétique dans la deuxième couche du dérivé de polysaccharide.

20 Mais bien d'autres procédés peuvent être mis en oeuvre pour obtenir une prothèse composite selon l'invention.

En effet, selon la présente invention, on a découvert qu'en sélectionnant un dérivé de polysaccharide 25 formant un hydrogel insoluble en milieu aqueux, et en l'associant à un tissu prothétique présentant une structure tridimensionnelle, il a été possible de résoudre le double problème exprimé précédemment, en ce que, à la fois, et de manière contrôlable :

- 30 - la prothèse empêche la colonisation cellulaire immédiate post-chirurgicale, sur la face comportant le film de dérivé de polysaccharide, et ceci pendant une semaine au maximum, ce qui en chirurgie viscérale suffit notamment pour que le péritoine se reconstitue ; et

- la prothèse facilite la colonisation cellulaire immédiate post-chirurgicale, sur la face comportant le tissu, ouverte en profondeur, de manière à permettre une intégration rapide et mécaniquement efficace, de celle-ci notamment lorsqu'elle est utilisée en tant que renfort pariétal ou viscéral.

Avantageusement, le polysaccharide est choisi dans le groupe consistant en les mucopolysaccharides, les polysaccharides polyanioniques, les glycosaminoglycannes, les celluloses modifiées, et des mélanges de ceux-ci. De préférence, le dérivé de polysaccharide est choisi dans le groupe consistant en un dérivé de l'acide hyaluronique (HA) ou de ses sels, un dérivé de la carboxyméthylcellulose (CMC), un dérivé de la carboxyméthylamylose (CMA), un dérivé du chondroïtine-6-sulfate, un dérivé du dermatine sulfate, un dérivé de l'héparine et un dérivé de l'héparine sulfate, ou un mélange de ceux-ci.

Plus préférentiellement encore, le dérivé de polysaccharide est un dérivé de l'acide hyaluronique ou l'un de ses sels hyaluroniques. L'acide hyaluronique est un mucopolysaccharide naturel présent, entre autres, dans le fluide synovial, dans les parois des vaisseaux sanguins, le cordon ombilical et dans d'autres tissus conjonctifs. Le polysaccharide consiste en des résidus de N-acétyl-D-glucosamine et d'acide D-glucuronique, reliés par des liaisons β 1-3 glucuronidiques et β 1-4 glucosaminidiques, respectivement, de sorte que l'unité de construction est désignée -(1>4)- β -D-GlcA-(1>3)- β -D-GlcNAc. Le HA se dissout dans l'eau et forme un liquide à haute viscosité. Le poids moléculaire de HA isolé de sources naturelles est généralement compris entre 5×10^4 à 1×10^7 Daltons. Tel qu'utilisé dans la présente demande, le terme "HA" comprend aussi bien l'acide hyaluronique, que ses sels hyaluroniques, et inclue par exemple,

l'hyaluronate de sodium, l'hyaluronate de potassium, l'hyaluronate de magnésium, et l'hyaluronate de calcium.

Le dérivé de HA préféré est insoluble dans l'eau, et biocompatible, et peut être obtenu, par exemple en faisant réagir le HA avec un agent réticulant polyfonctionnel, tel que par exemple un époxyde polyfonctionnel. De manière générale, les procédés de réticulation ou de modification permettant d'obtenir un dérivé de HA convenable pour une association au tissu prothétique tridimensionnel sont bien connus en soi et ne seront pas décrits plus en détails ici. Ces procédés sont notamment décrits dans les demandes de brevet WO-A-89/02445, WO-A-92/00105, et WO-A-92/20349, dont le contenu est intégré à la présente demande de brevet, en tant que de besoin.

Avantageusement, l'épaisseur du film de dérivé de polysaccharide est moins importante que l'épaisseur du tissu prothétique, par exemple comprise entre 2% et 10% de l'épaisseur totale de la prothèse composite, et de préférence comprise entre environ et 30 µm à 100 µm, et plus préférentiellement est d'environ 50 µm à 75 µm.

Le film de dérivé de polysaccharide qui fait partie de la prothèse composite de l'invention est biocompatible, non toxique, et se résorbe *in vivo* en moins d'une semaine. Le polysaccharide utilisé peut être indifféremment d'origine animale, humaine ou synthétique.

Dans un mode d'exécution préféré, le film de dérivé de polysaccharide est lié au moins superficiellement au tissu prothétique, directement ou indirectement, et de préférence est lié directement par absorption capillaire du dérivé dans les fibres constitutives du tissu prothétique.

Plus préférentiellement encore, le film de dérivé de polysaccharide est lié par absorption capillaire du dérivé dans les fibres constitutives du tissu prothétique

sur une épaisseur inférieure à 750 µm, mesurée à partir la surface extérieure du film.

Le film de dérivé de polysaccharide est de préférence continu, lisse et non poreux, recouvrant entièrement le tissu prothétique, et plus préférentiellement, déborde de ce dernier de façon à protéger la prothèse de contacts viscéraux, le débord pouvant être par exemple de 5 à 10 millimètres.

Le film est intimement lié au tissu par pénétration superficielle de façon à ne pas constituer un plan de clivage, tout en maintenant la porosité du tissu ouverte sur l'autre face.

De préférence, le film est également souple, de façon à préserver la maniabilité du produit et son éventuelle utilisation par voie coelioscopique.

Une fois réhydraté, il restaure au tissu prothétique ses propriétés mécaniques initiales (souplesse et élasticité) sans se fragmenter, ni rendre la fixation de la prothèse plus difficile. Il est en outre transparent, non délaminable et non collant lors de sa mise en place. Sa résorption rapide assure la protection contre les phénomènes adhésiogènes initiaux, c'est-à-dire dans la première semaine post-opératoire, ou autrement dit, pendant le laps de temps nécessaire à l'intégration de la face opposée. Lors de sa résorption, son caractère faiblement inflammatoire ou et/ou immunogène limite les risques de rejet ou d'incompatibilité de la prothèse composite.

La présente invention sera mieux comprise par la description détaillée d'un mode d'exécution préféré, donnée à titre d'exemple, en associant avec le dessin en annexe, dans lequel :

- la **Figure 1** représente schématiquement une prothèse composite selon la présente invention ;

- la Figure 2 représente un dessin schématique de l'armure de tricotage d'un tissu prothétique appartenant à une prothèse composite selon la présente invention.

En se référant utilement à la Figure 1, une prothèse composite selon la présente invention est représentée de manière générale par la référence 1. La prothèse comporte un tissu prothétique 2, présentant deux faces 4 et 5, dont l'une est recouverte d'un film de dérivé de polysaccharide 3. Le tissu prothétique 2 a une structure tridimensionnelle ajourée, et donc une certaine épaisseur qui sépare la face 4 de la face 5. Ce tissu peut être de manière préférée un tricot Rachel à entretoise, réalisé sur double fonture. L'écartement des deux fontures et les débits des fils permettent d'obtenir un tissu fini en trois dimensions (structure tridimensionnelle), d'une épaisseur comprise entre 1 à 3 mm, et par exemple d'environ 1,8 mm, pour un poids d'environ 90 g/m². Les caractéristiques finales sont données indépendamment du tricotage par le choix de la matière première employée, par exemple du polyester PES 50 dtex multifilaments, la température, et le temps de thermofixage. En dehors de la filature, le fil et le tissu ne reçoivent aucun autre traitement (pas d'ensimage ou de lavage). Un tel tissu présente, selon la norme NFG 07119, une force de rupture par traction comprise entre environ 18 daN et environ 30 daN, et un allongement de rupture par traction compris entre environ 25% à 37%, en chaîne, et une force de rupture par traction comprise entre environ 9 daN et 15 daN, et un allongement de rupture par traction compris entre 60% à 88%, en trame.

Un tel tissu composite peut être réalisé par tricotage en chaîne de cinq nappes de fils, et conformément au dessin schématique de la Figure 2. Dans cette figure, chaque nappe de fils est identifiée par une lettre, allant de A à E, le schéma en lui-même utilisant

un système de description du tricot à réaliser tout à fait habituel et compréhensible pour l'homme du métier, et qui ne sera pas décrit plus en détails ici. Conformément à la Figure 2, le tissu prothétique préféré selon la présente invention est constitué, comme précédemment décrit, de deux faces poreuses indépendantes. Ces deux faces sont, dans l'exemple donné, elles-mêmes constituées de deux nappes de fils, référencées A,B et D,E respectivement, les nappes A,B donnant une face à ouvertures en forme de goutte d'eau, et les nappes D,E donnant une face à ouvertures hexagonale. Le tissu prothétique peut être tricoté sur un métier Rachel à double fonture. Dans ce cas, toutes les barres correspondant aux fils A,B et D,E sont enfilées un plein-un vide. La nappe de fils de liaison est représentée par la référence C, et est enfilée pleine. Les différentes nappes A-E de fils sont toutes tricotées en même temps. Ainsi, les fils de liaison sont distribués selon les bords périphériques des ouvertures de chaque face et s'étendent sensiblement perpendiculairement depuis une face vers l'autre face, évitant que des fils de liaison occupent une partie trop importante du volume des canaux transversaux qui sont formés. Le tissu final peut ensuite être stabilisé simplement par passage au four à une température comprise entre environ 170°C et environ 220°C.

La fabrication d'une prothèse composite associant un tissu prothétique à structure ajourée tridimensionnelle, tel que décrit précédemment, avec un film de dérivé de polysaccharide peut être réalisée comme suit.

La solution contenant le dérivé de polysaccharide est répartie uniformément sur un support inerte hydrophobe et plan pour former un film résultant de deux couches minces superposées. Pour ce faire, on applique d'abord une première couche mince de la solution. Après gélification

de cette première couche mince par refroidissement, on applique à sa surface une deuxième couche mince à partir de la même solution.

Le tissu prothétique à structure ajourée tridimensionnelle, présentant une épaisseur de l'ordre de 5 1,8 mm, est appliqué sur la deuxième couche mince, avant gélification, de telle sorte que l'ancre du tissu dans le dérivé de polysaccharide s'effectue pendant le séchage du film. Après réaction, la prothèse composite est séparée 10 du support inerte hydrophobe.

Il est remarqué que le film de dérivé de polysaccharide peut remonter par capillarité dans les fibres, cet effet étant en partie responsable de la résistance à la délamination élevée du film du tissu 15 prothétique. Enfin, le film est continu, aucune fibre synthétique provenant du tissu prothétique n'apparaissant à sa surface. Par ailleurs, le film présente une épaisseur de l'ordre de 50 μm à 75 μm , mais peut remonter par capillarité dans les fibres du tissu prothétique jusqu'à 20 une épaisseur d'environ 750 μm .

REVENDICATIONS

- 1/ Prothèse composite, comprenant un tissu prothétique associé à au moins un film résorbable *in vivo*, caractérisée en ce que, en combinaison, :
- 5 - le film est constitué par au moins un dérivé de polysaccharide formant un hydrogel insoluble en milieu aqueux ;
- et le tissu prothétique présente une structure tridimensionnelle, notamment ajourée.
- 10 2/ Prothèse composite selon la revendication 1, caractérisée en ce que le polysaccharide est choisi dans le groupe consistant en les mucopolysaccharides, les polysaccharides polyanioniques, les glycosaminoglycannes, les celluloses modifiées, et des mélanges de ceux-ci.
- 15 3/ Prothèse composite selon la revendication 1, caractérisée en ce que le dérivé de polysaccharide est choisi dans le groupe consistant en un dérivé de l'acide hyaluronique (HA) ou l'un de ses sels hyaluroniques, un dérivé de la carboxyméthylcellulose (CMC), un dérivé de la 20 carboxyméthylamylose (CMA), un dérivé du chondroïtine-6-sulfate, un dérivé du dermatine sulfate, un dérivé de l'héparine et un dérivé de l'héparine sulfate, ou un mélange de ceux-ci.
- 25 4/ Prothèse composite selon la revendication 1, caractérisée en ce que le dérivé de polysaccharide est un dérivé de l'acide hyaluronique (HA) ou l'un de ses sels hyaluroniques.
- 30 5/ Prothèse composite selon la revendication 1, caractérisée en ce que l'épaisseur du film de dérivé de polysaccharide est moins importante que l'épaisseur du tissu prothétique.
- 35 6/ Prothèse composite selon la revendication 1, caractérisée en ce que l'épaisseur du film de dérivé de polysaccharide est comprise entre 2% et 10% de l'épaisseur totale de la prothèse composite.

7/ Prothèse composite selon la revendication 1, caractérisée en ce que l'épaisseur du film de dérivé de polysaccharide est comprise entre environ 30 µm à 100 µm, et de préférence est comprise entre environ 50°µm à 75 µm.

5 8/ Prothèse composite selon la revendication 1, caractérisée en ce que le film de dérivé de polysaccharide est lié au moins superficiellement au tissu prothétique.

10 9/ Prothèse composite selon la revendication 1, caractérisée en ce que le film de dérivé de polysaccharide est lié directement par absorption capillaire du dérivé dans les fibres constitutives du tissu prothétique.

15 10/ Prothèse composite selon la revendication 1, caractérisée en ce que le film de dérivé de polysaccharide est lié par absorption capillaire du dérivé dans les fibres constitutives du tissu prothétique sur une épaisseur inférieure à 750 µm, mesurée à partir de la surface extérieure du film.

20 11) Prothèse selon la revendication 1, caractérisée en ce que le tissu prothétique comprend deux faces poreuses opposées, séparées l'une de l'autre par l'épaisseur dudit tissu, mais reliées l'une à l'autre par des fils de liaison.

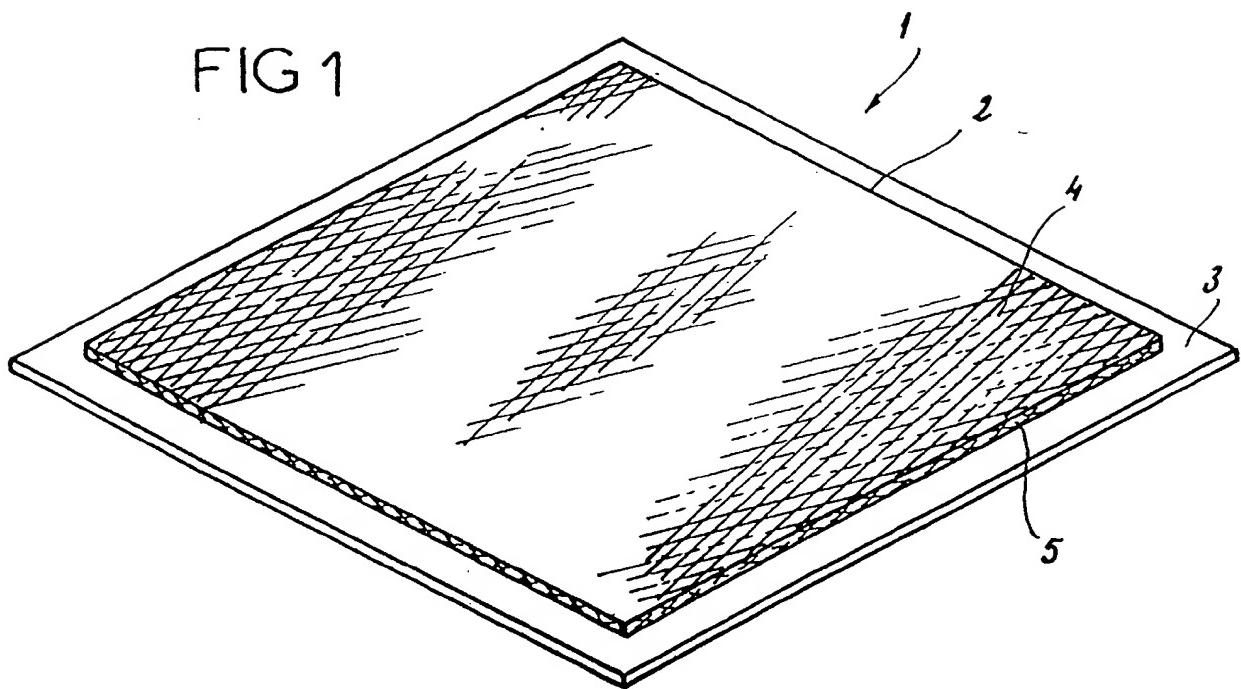
25 12) Prothèse selon la revendication 11, caractérisée en ce que l'armure du tissu prothétique détermine dans l'épaisseur de ce dernier, une multiplicité d'alvéoles ou canaux transversaux, sensiblement parallèles les uns aux autres, débouchant de part et d'autre dudit tissu sur les deux faces poreuses respectivement, et dont la section interne est substantiellement exempte de tout 30 fil de liaison.

13/ Procédé de fabrication d'une prothèse composite selon l'une quelconque des revendications 1 à 12, caractérisé en ce qu'il comprend au moins les étapes consistant à :

- déposer une première couche d'un dérivé de polysaccharide sur un support ;
- déposer une deuxième couche d'un dérivé de polysaccharide sur la première couche après gélification 5 de celle-ci ;
- appliquer le tissu prothétique sur la deuxième couche, avant gélification de celle-ci ;
- sécher le film de dérivé de polysaccharide, ce qui provoque l'ancrage du tissu prothétique dans la deuxième 10 couche de dérivé de polysaccharide.

1/2

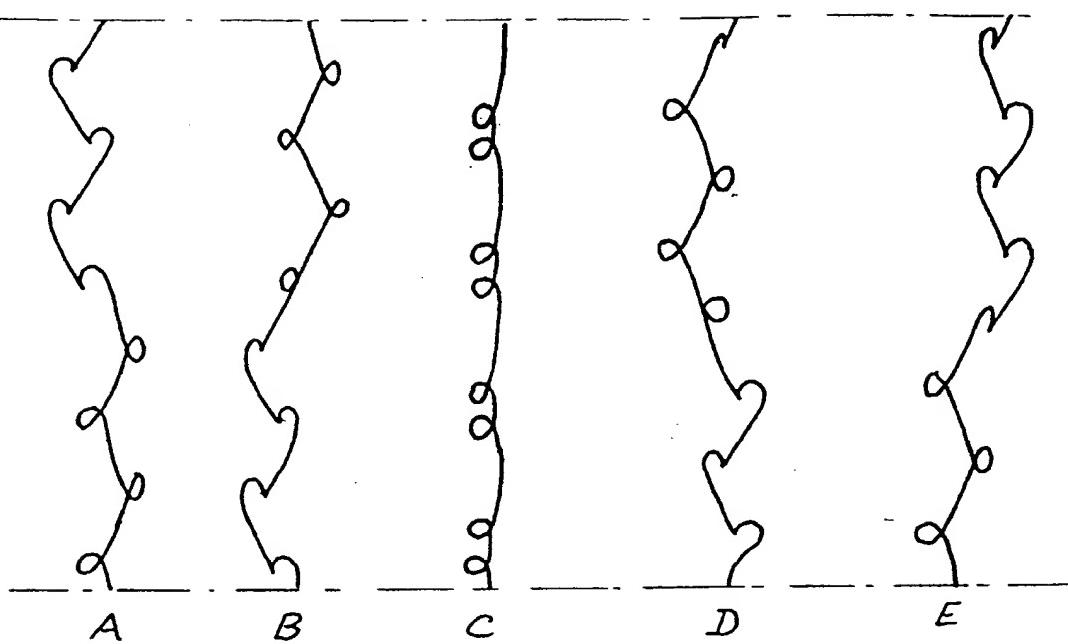
FIG 1



2766716

FIG 2

2 1/2



RAPPORT DE RECHERCHE
PRELIMINAIREétabli sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

2766716

N° d'enregistrement
nationalFA 546351
FR 9710102

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
X	WO 93 11805 A (M U R S T) * page 9, ligne 22 - ligne 33 * * page 5, ligne 31 - page 6, ligne 15 * * revendications; exemples 27-29 * ---	1-4, 8, 9, 11, 12
A, D	WO 89 02445 A (GENZYME CORP) * page 10, ligne 16 - ligne 23 * * page 16, ligne 33 - page 17, ligne 8 * ---	1-13
A	WO 95 18638 A (GEISTLICH SOEHNE AG ; HOLMES MICHAEL JOHN (GB); GEISTLICH PETER (CH)) ---	-
A	EP 0 372 969 A (JOHNSON & JOHNSON PATIENT CARE) * page 3, ligne 8 - ligne 16 * ---	1-13
A, D	WO 96 08277 A (COLETICA ; ORLY ISABELLE (FR)) -----	
		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.CL.6)
		A61L
2	Date d'achèvement de la recherche	Examinateur
	15 avril 1998	Cousins-Van Steen, G
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES		
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire		
T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant		